

# Toxoplasmose et grossesse

L. MANDELBROT \*  
(Colombes)

## Résumé

*En France, le dépistage de la toxoplasmose est obligatoire pendant la grossesse, alors que cette pratique est peu répandue dans d'autres pays. Le rationnel pour le dépistage repose sur six niveaux d'intervention : 1) des règles hygiéno-diététiques pour les femmes séronégatives ; 2) en cas de séroconversion, un traitement prophylactique ; 3) un diagnostic anténatal par amniocentèse ; 4) le recours possible à une interruption médicale de grossesse en cas de pronostic défavorable ; 5) dans les autres cas d'infection fœtale, un traitement anténatal ; 6) un traitement et un suivi des enfants ayant une toxoplasmose congénitale.*

*Récemment, plusieurs données nouvelles ont bousculé des certitudes ancrées. Surtout, l'efficacité de la prophylaxie par spiramycine ainsi que celle du traitement in utero ont été contestées. Ainsi, malgré les progrès des techniques de dépistage et de diagnostic anténatal, et malgré une meilleure connaissance du pronostic postnatal de la toxoplasmose congénitale, le programme de dépistage systématique est lui aussi remis en cause. Pour répondre*

\* Hôpital Louis Mourier (HUPNVS) - APHP - Service de gynécologie-obstétrique et université Paris-Diderot - 178 rue des Renouillers - 92700 Colombes

Correspondance : laurent.mandelbrot@lmr.aphp.fr

*aux doutes émis par la Haute Autorité de santé (HAS), des essais thérapeutiques sont en cours, notamment l'étude TOXOGEST chez la femme enceinte. Par ailleurs, la HAS recommande une prise en charge experte en cas de séroconversion : en cas de suspicion de séroconversion, les sérums doivent être contrôlés dans un laboratoire expert ; en cas de séroconversion confirmée, la femme doit être orientée sans retard vers un centre expert. Il est recommandé de ne pas prescrire de traitement avant ces avis biologique et clinique. C'est à l'équipe référente de décider avec la femme, après bilan et information complets, de prescrire un éventuel traitement et d'organiser un diagnostic anténatal.*

*Mots clés : toxoplasmose, transmission mère-enfant, fœtopathies, diagnostic anténatal, prophylaxie, traitement in utero*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussigné, Laurent Mandelbrot, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## **INTRODUCTION**

Après avoir été banalisée à tort pendant des années, la prévention de la toxoplasmose congénitale est devenue récemment un sujet d'actualité. D'une part, l'incidence de la toxoplasmose diminue en France. D'autre part, l'efficacité des stratégies de traitement est remise en cause. Ainsi, malgré les progrès des techniques de dépistage et de diagnostic anténatal, le programme de dépistage systématique est lui aussi remis en cause.

En effet, la prévention de la toxoplasmose congénitale en France est un paradoxe unique en médecine prénatale. Le dépistage sérologique mensuel est obligatoire. À la moindre suspicion de séroconversion, la prescription de spiramycine est ancrée dans nos habitudes depuis 30 ans, au point d'être exigée de l'étudiant aux examens et d'être un dogme médico-légal pour le praticien. Or, elle ne repose sur aucune recommandation d'une société savante française ou internationale ou de la Haute Autorité de santé. Au contraire, la HAS a récemment émis des doutes sur l'intérêt de cette approche et demandé que des réponses

soient apportées dans un délai de 5 ans à certaines interrogations à travers la réalisation d'essais randomisés. Deux études sont en cours, l'une chez la femme enceinte (TOXOGEST) et l'autre chez l'enfant infecté (TOSCANE).

## 1. CONTEXTE HISTORIQUE ET INTERNATIONAL

La prévention de la toxoplasmose congénitale a malheureusement donné lieu à une succession de contre-exemples. D'abord les grossesses ont été interrompues du seul fait d'une séroconversion, voire même de présence d'IgM à la sérologie du premier trimestre (rappelons la formule choc  $IgM = IMG$ ), jusqu'à ce que F. Daffos mette au point au début des années 1980 le premier diagnostic anténatal [1]. Ensuite elles ont été interrompues pour simple infection fœtale, jusqu'à ce que certaines équipes [2] osent poursuivre des grossesses avec fœtus infectés et qu'on définisse des éléments pronostiques assez fiables.

L'attitude est variable dans les autres pays. Hors de l'Europe, notamment en Amérique ainsi qu'en Grande-Bretagne, il n'y a jamais eu de dépistage du tout. En Suisse, le dépistage a été supprimé en 2008 [3]. Certains pays européens font un dépistage néonatal, avec par définition aucun traitement prénatal (Scandinavie, Pologne). Le dépistage est courant (mais le plus souvent trimestriel que mensuel) en Italie du Nord, en Belgique et en Autriche. Les Autrichiens instituent un traitement par pyriméthamine + sulfadiazine d'emblée en cas de séroconversion. Cette dernière attitude est parfois également pratiquée en France lors de séroconversions du troisième trimestre de grossesse.

## 2. ÉPIDÉMIOLOGIE [4]

La proportion de femmes enceintes ayant des anticorps anti-toxoplasmose a chuté de 84 % dans les années 1960 à 54 % en 1995, à 44 % en 2003. Il existe des différences nettes entre les régions. Le taux de séroconversion pendant la grossesse était estimé à 2 700 cas en 1995. Les femmes jeunes et primipares sont les plus exposées.

Des données nationales sont disponibles pour la première fois grâce à l'enquête de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et du Centre

national de référence (CNR) de la toxoplasmose [4]. En 2007, 272 cas de toxoplasmose congénitale ont été enregistrés (dans 31 laboratoires), une incidence d'environ 3 pour 10 000 naissances. Ces cas comprennent 6 interruptions médicales de grossesse (IMG), 5 morts fœtales et 261 enfants nés vivants, parmi lesquels 206 asymptomatiques, 28 symptomatiques et 7 ayant une forme néonatale sévère.

Concernant le diagnostic anténatal, l'activité est répertoriée par l'Agence de la biomédecine [5]. Pour la même année 2007, le nombre d'amniocentèses pour toxoplasmose était de 1 414, dont 175 résultats positifs et 9 IMG. À noter qu'en 2008 et 2009, le nombre de diagnostics a diminué, mais le nombre d'IMG a augmenté.

### 3. HISTOIRE NATURELLE

#### 3.a. Rappel parasitologique

*T. gondii* est un parasite intracellulaire obligatoire, comportant 3 stades :

- l'oocyste : forme éliminée dans les déjections des chats et résistant dans le milieu extérieur (litière, terre, aliments souillés de terre) ;
- le bradyzoïte : forme quiescente à l'intérieur des kystes, qui se forment dans les muscles de l'hôte (dont la viande) ;
- le tachyzoïte : forme de réplication et de dissémination dans l'organisme (et de passage transplacentaire).

Le cycle parasitaire comporte une reproduction sexuée chez son hôte définitif, le chat, et une reproduction asexuée chez les mammifères (et oiseaux).

La souche de *T. gondii* est liée à son caractère pathogène. La souche II est responsable de la plupart des cas en France métropolitaine. D'autres souches sont associées à des atteintes plus sévères [6]. Ces souches sont retrouvées en Amérique du Sud, y compris en Guyane, mais sont exceptionnelles en métropole [7]. La relation entre le parasite et l'hôte fait aussi intervenir des facteurs immunitaires et génétiques [8, 9].

#### 3.b. Effet de la grossesse sur la toxoplasmose

Des réactivations peuvent survenir chez des femmes ayant une sérologie de toxoplasmose antérieurement positive. Cela serait favorisé

par les modifications immunitaires. Il n'y a pas de conséquence pour la femme, hormis deux situations : 1) un déficit immunitaire (sida, immunosuppresseurs) ; 2) une toxoplasmose congénitale chez la femme, qui risque de réactiver une chorioretinite à l'occasion de la grossesse [10].

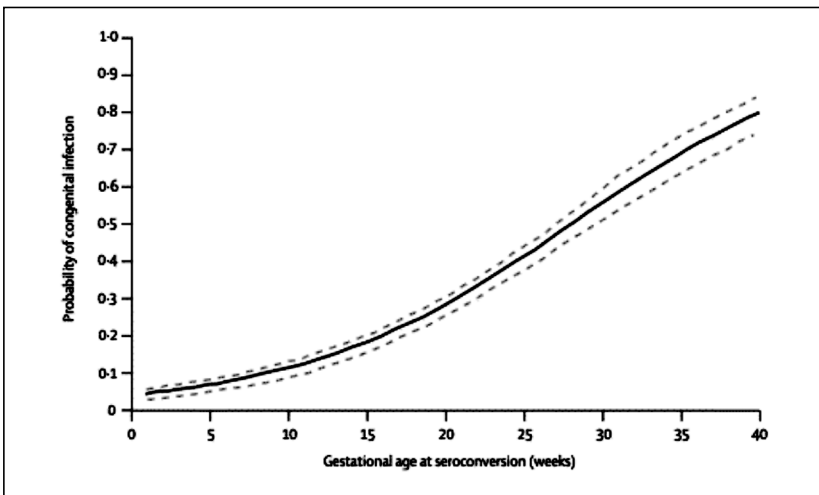
### 3.c. Effet de la toxoplasmose sur la grossesse

Il ne semble pas y avoir de retentissement du parasite sur la grossesse en tant que tel, hormis ce qui est lié à la transmission du parasite. La toxoplasmose est généralement asymptomatique ou peu symptomatique, n'entraînant ni forte fièvre ni contractions utérines. Le taux de fausses couches ne paraît pas augmenté.

### 3.d. Transmission mère-enfant

Le risque de transmission dépend très fortement de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle (Figure 1). Par exemple, la transmission est de l'ordre d'1 % en cas d'infection périconceptionnelle, 10 % au premier trimestre et dépasse 70 % au 3<sup>e</sup> trimestre.

Figure 1 - Risque de transmission mère-enfant du toxoplasme selon le terme (en SA) à la séroconversion (Étude SYROCOT)



Si on prend l'ensemble des séroconversions documentées, le taux moyen de transmission est de l'ordre de 30 %. Concernant ce chiffre, une remarque s'impose. La proportion de résultats positifs des amniocentèses est bien plus faible [5] pour deux raisons : en cas de séroconversion tardive (donc à haut risque de transmission) il n'y a souvent pas de réalisation d'une amniocentèse, alors qu'à l'inverse des amniocentèses sont faites en excès pour des IgM positifs, en début de grossesse, qui relèvent d'une infection antérieure à la grossesse ou périconceptionnelle et sont donc à risque infime de transmission.

### 3.e. Toxoplasmose congénitale

#### *Diagnostic*

Aujourd'hui, le diagnostic anténatal par *polymerase chain reaction* (PCR) sur liquide amniotique est le moyen le plus précoce et fiable pour porter le diagnostic de toxoplasmose congénitale [11].

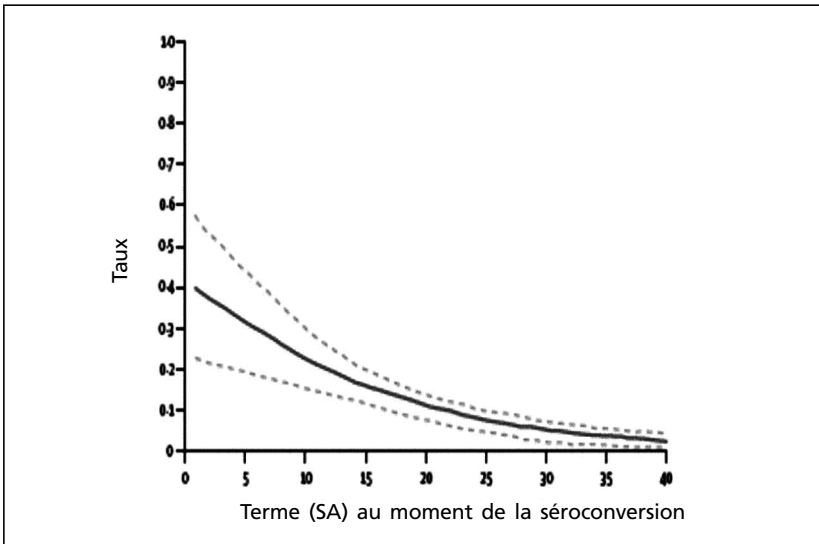
Quel que soit le résultat, et a fortiori lorsqu'une amniocentèse n'a pas été réalisée, les examens parasitologiques et sérologiques sont indispensables dès la naissance. L'examen parasitologique est maintenant la PCR, l'inoculation aux souris étant pratiquement abandonnée à cause de sa lourdeur et du délai de réponse. La PCR est faite sur le sang de l'enfant. La recherche sur le placenta n'est réalisée que dans très peu de laboratoires pour des raisons économiques, mais aussi parce que son apport est contesté [12, 13], sa sensibilité pour le diagnostic de toxoplasmose congénitale étant de 60-70 % en l'absence de traitement anténatal par pyriméthamine + sulfamides. Les anticorps spécifiques sont recherchés sur le sang du cordon, puis chez l'enfant. Les recherches d'IgM et d'IgA ne sont ni parfaitement sensibles, ni spécifiques. La sensibilité des IgA est meilleure que celle des IgM (70 % et 65 %, respectivement) [14, 15]. Afin de distinguer les anticorps spécifiques synthétisés par l'enfant de ceux d'origine maternelle, des techniques d'immunoblot (western blot) ou ELIFA sont utilisés pour les IgG (ou IgM, IgA, IgE). Il est nécessaire d'associer et de répéter les analyses et certains laboratoires spécialisés ont développé d'autres tests, le tout pour permettre un diagnostic le plus précoce possible, en général dans les 6 premières semaines. La durée totale de suivi jusqu'à disparition des anticorps passifs d'origine maternelle est de 3 à 10 mois.

Il faut savoir que lorsque l'enfant est traité par pyriméthamine/sulfamides, sa sérologie peut transitoirement se négativer, ce qui ne signifie pas qu'il est non infecté.

### Formes cliniques

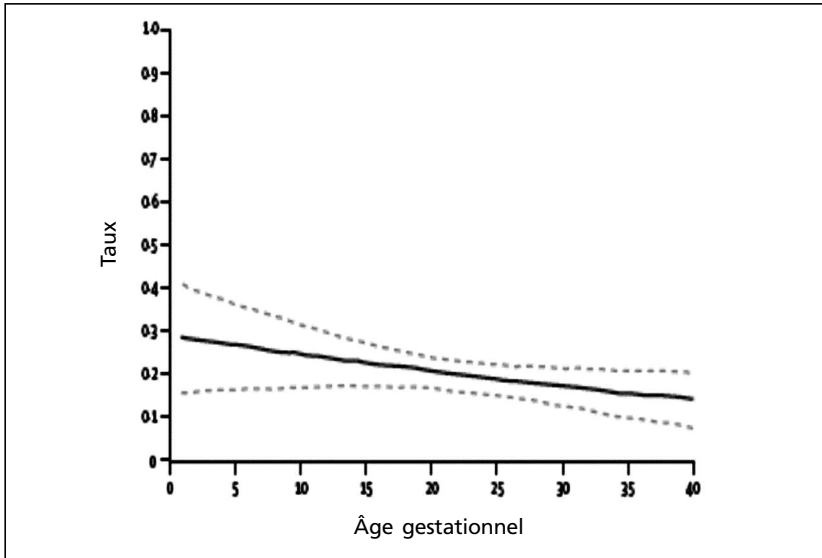
La toxoplasmose congénitale peut être sévère, avec une fœtopathie ou une atteinte cérébrale avec hydrocéphalie. Le plus souvent elle est asymptomatique à la naissance, mais elle peut alors évoluer vers une chorioretinite, qui dans de rares cas extrêmes entraînera un risque de cécité. Les atteintes oculaires peuvent se révéler de façon retardée dans l'enfance voire à l'adolescence. Le pronostic de la toxoplasmose congénitale est multifactoriel ; il dépend surtout du moment de la séroconversion, le risque d'atteinte cérébrale étant plus élevé lorsqu'il s'agit d'une contamination en début de grossesse (Figure 2). Quant aux lésions de chorioretinite, leur incidence est moins liée à l'âge gestationnel lors de l'infection (Figure 3).

Figure 2 - Risque d'apparition de signes cliniques avant l'âge de 3 ans chez les enfants ayant une toxoplasmose congénitale selon le terme de séroconversion maternelle (Étude SYROCOT), N = 473



De grandes séries, notamment françaises, permettent aujourd'hui de rassurer les parents sur le devenir des enfants ayant une toxoplasmose congénitale sans signes majeurs à l'échographie lorsqu'ils sont bien pris en charge [16], et même jusqu'à l'âge adulte malgré la présence fréquente de lésions rétinienne [17].

Figure 3 - Risque de chorioretinite avant l'âge de 3 ans chez les enfants ayant une toxoplasmose congénitale selon le terme de séroconversion maternelle (Étude SYROCOT), N = 526



#### 4. DIAGNOSTIC ANTÉNATAL DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

Le diagnostic prénatal de l'infection est réalisé par une amniocentèse, dont il faut poser les risques et les bénéfices attendus [18, 19]. Pour éviter les faux négatifs, la ponction est faite au moins 4 semaines après la séroconversion et jamais avant 18 SA. Le diagnostic est fait par la PCR [20, 21], dont les performances se sont considérablement améliorées dans les dernières années et sont maintenant excellentes [11]. Sa spécificité ne pose aucun problème à condition de respecter les critères de qualité [22]. Quant à sa sensibilité, l'existence de faux négatifs est bien connue [23]. Pour les expliquer, peuvent être incriminés à la fois une transmission retardée [24] et des problèmes techniques. La PCR est aujourd'hui optimisée par l'utilisation de plus grands volumes d'échantillons de liquide amniotique, l'utilisation de la PCR temps réel, et par les choix de primers et de gènes à amplifier [25]. Dans une publication très récente [26], elle atteint même 100 % en



utilisant le gène 529-pb [27] *versus* 88 % pour le gène B1, utilisé auparavant. Ce gène cible plus répété que le gène B1 est choisi par la majorité des équipes faisant du diagnostic anténatal de la toxoplasmose (données CNR, non publiées). Dans une récente étude multicentrique française [11], sur 377 diagnostics, il n'y avait aucun faux positif et seulement 4 faux négatifs. La valeur prédictive positive était de 100 % (IC 95 : 92,5-100) et la valeur prédictive négative était de 98,1 % (IC 95 : 95-99,5). Alors que les études plus anciennes relevaient un taux de faux négatifs élevé au 3<sup>e</sup> trimestre, les 4 cas étaient répartis à différents termes, ce qui démontre que le diagnostic est fiable à tous les âges gestationnels. Le diagnostic repose sur le fait que le parasite est excrété dans les urines fœtales, mais en faible quantité (ce qui explique d'ailleurs que le diagnostic postnatal ne se fait pas sur les urines). Les techniques ont été perfectionnées au cours des dernières années par la concentration des volumes de liquide, l'utilisation des PCR en temps réel et le choix des gènes du parasite qui sont recherchés.

Le prélèvement de sang fœtal, moins fiable et plus invasif, n'est plus du tout utilisé.

Il faut souligner que le DAN n'a pas été validé avant 18-20 SA. D'autre part, si l'amniocentèse est trop précoce après la séroconversion, il y a un risque accru de faux négatifs.

### **Évaluation du pronostic**

L'évaluation repose sur le terme à la primo-infection maternelle et surtout l'échographie. Lorsque le suivi échographique est normal, le pronostic est favorable, même s'il existe un risque de chorio-rétinite entraînant exceptionnellement des troubles visuels cliniques. Les signes cérébraux majeurs sont clairement de mauvais pronostic, associés au décès ou à de lourdes séquelles. Dans la plupart de cas avec signes échographiques, il persiste une incertitude pronostique. Surtout, le suivi anténatal doit être itératif, mensuel, car les anomalies peuvent être d'apparition très retardée.

#### *Terme à la séroconversion*

Il s'agit du principal facteur de risque, puisque le risque de formes symptomatiques sévères avec atteinte cérébrale survient essentiellement pour des infections de début de grossesse. Parmi les fœtus infectés au premier trimestre, un tiers présente des signes cérébraux alors que ces signes sont exceptionnels après une infection du troisième trimestre (Figure 2). En l'absence de signes échographiques cérébraux prénatals, le risque de séquelles neurologiques est faible. Dans une série de Berrébi *et al.* [2], sur 36 enfants avec toxoplasmose du premier trimestre et sans

anomalies échographiques, suivis en moyenne 50 mois (12-144 mois), 28 (78 %) sont restés asymptomatiques, 7 (19 %) avaient des chorio-rétinites sans cécité et une intelligence normale et un seul enfant (3 %) a évolué vers une toxoplasmose congénitale avec des symptômes neurologiques.

### *Marqueurs biologiques*

On ne dispose pas de marqueur utile en pratique pour établir le pronostic. Les études anciennes sur le sang foetal n'ont pas mis en évidence de relation entre les signes de fœtopathie et l'évolution, ce d'autant que le taux d'interruption de grossesse était élevé à l'époque. Une étude de Romand *et al.* [23] a montré que pour des infections avant 20 SA, une charge parasitaire élevée dans le liquide amniotique était associée à un moins bon pronostic, mais la valeur prédictive n'est pas suffisante pour en faire un élément décisionnel.

### *Signes échographiques*

La mise en évidence de signes échographiques est l'élément le plus important. Toutefois, cette évaluation est souvent délicate car les signes peuvent être non spécifiques, transitoires, de signification pronostique mal définie. Surtout, comme pour toutes les fœtopathies infectieuses, la mise en évidence des anomalies échographiques est retardée par rapport à la contamination.

### *Dilatation ventriculaire*

L'hydrocéphalie est le signe le plus clairement péjoratif en cas de toxoplasmose congénitale, car elle est associée à un risque élevé de retard mental, même s'il est souvent modéré, et d'autres troubles neurosensoriels et neurologiques, dont des convulsions. Deux mécanismes physiopathologiques sont en cause, une obstruction de l'aqueduc de Sylvius et/ou des abcès périventriculaires. Dans les cas extrêmes, il peut y avoir une atteinte corticale diffuse [28]. Les dilatations ventriculaires de la toxoplasmose sont typiquement bilatérales et rapidement évolutives [29], passant d'une mesure à peine supérieure au seuil à un aspect de ventricule latéral « soufflé ». Il n'y a pas d'augmentation du périmètre crânien. Les dilatations ventriculaires sont souvent associées à des densités intracérébrales et autres lésions corticales ou parfois cérébelleuses, voire de la ligne médiane.

### *Densités intracérébrales*

Les densités, souvent appelées à tort calcifications en raison de leur évolution en imagerie postnatale, peuvent être détectées en échographie anténatale, mais apparaissent avec un certain délai après l'infection. Elles

correspondent à des abcès cicatrisés. Le pronostic des densités est difficile à affirmer. Le risque de séquelles neurologiques est faible. Certains enfants présentent des convulsions dans l'enfance, sans forcément d'impact sur leur développement intellectuel. Il est tentant de penser que les risques sont faibles lorsque les images sont peu nombreuses, mais pourraient augmenter lorsque de nombreuses images sont présentes.

Le risque qui augmente clairement est celui de chorioretinite [29-31]. Dans l'étude française multicentrique de Kieffer *et al.* [31], sur 300 enfants ayant une toxoplasmose congénitale, 7,3 % avaient des calcifications à la naissance et le risque (ajusté sur les autres facteurs de risque) de chorioretinite était de 4,3 (95 % IC, 1,9-10).

#### *Signes extra-cérébraux*

Les autres signes [30] sont liés à la fœtopathie, d'une part la placentomégalie, l'ascite (en général peu volumineuse), ou plus rarement des épanchements pleural ou péricardique, une hépatomégalie ou des densités intrahépatiques. L'évolution peut se faire vers la mort fœtale, la stabilisation ou souvent la régression. La signification pronostique est difficile à établir lorsque les signes sont isolés.

#### *Place de l'IRM*

Avec la technologie actuelle, l'IRM fœtale est un complément utile pour interpréter des images échographiques anormales ou suspectes du cerveau fœtal. Elle n'a en revanche pas de place dans le dépistage des anomalies, qu'il s'agisse de dilatations ventriculaires ou de densités intracérébrales.

## 5. PRÉVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

Il n'existe pas à ce jour de vaccin contre la toxoplasmose. La seule prévention validée est d'éviter la primo-infection pendant la grossesse. Une grande partie de cette prévention se fait dans la chaîne alimentaire, ce qui explique la diminution constante à la fois de la prévalence et de l'incidence de la toxoplasmose dans tous les pays développés [31]. Les modes de contamination sont connues, et les règles hygiéno-diététiques sont simples (Tableau 1). Toutefois, il semble que la simple information par le médecin ne suffise pas à modifier les comportements, et on manque encore de données fiables sur l'effet de l'information sur le taux de primo-infection chez les femmes enceintes [31, 32].

Tableau 1 - Mesures hygiéno-diététiques de prévention de la toxoplasmose

- Consommer la viande bien cuite (à cœur) et/ou surgelée.
- Se laver les mains avant chaque repas.
- Laver et/ou éplucher soigneusement les fruits et légumes crus souillés de terre.
- Éviter le contact avec la litière de chat (aucune contre-indication à avoir un chat domestique).

## 6. TRAITEMENT

Le traitement antiparasitaire peut se situer à ces deux niveaux :

- traitement prophylactique (prévention secondaire) en cas de séroconversion, pour réduire le risque de transmission materno-fœtale ;
- traitement *in utero* des fœtus infectés, visant à atténuer les séquelles chez l'enfant.

### 6.a. Le traitement *in utero* est-il efficace ?

Il n'y a pas de preuve directe, car il n'a jamais été réalisé d'essai clinique du traitement *in utero* après DAN positif contre un groupe contrôle comparable, donc randomisé.

Il existe plusieurs arguments indirects en faveur de ce traitement *in utero* :

- l'expérience du traitement postnatal (pyriméthamine + sulfamide), bien qu'il faille être prudent devant l'absence d'essai thérapeutique contrôlé et compte tenu de la variabilité des schémas thérapeutiques proposés, avec des durées de 3, 12 ou 24 mois ;
- la diminution du nombre d'enfants suivis pour des formes sévères de toxoplasmose congénitale, toutefois d'autres facteurs peuvent jouer, en particulier la diminution des séroconversions et l'impact des IMG pratiquées pour les formes graves ;
- la comparaison avec les cohortes des États-Unis, où la morbidité due à la toxoplasmose congénitale reste élevée par rapport à la France, mais il y a un biais de recrutement en l'absence de dépistage, car seuls les cas symptomatiques sont diagnostiqués et suivis.

Plusieurs études de cohorte ont rapporté le suivi d'enfants ayant eu un diagnostic anténatal positif et traités *in utero*. La première est celle de Hohlfeld *et al.* [33], qui portait sur une série de 89 toxoplasmoses fœtales. Ils ont été comparés avec une série historique ayant reçu un traitement anténatal par spiramycine. Tout d'abord, il faut souligner qu'il y a eu 34 IMG, soit 38 %. Sur 52 grossesses poursuivies, 43 l'ont été avec un traitement par pyriméthamine/sulfamide. Avec un suivi médian de 19 mois, les résultats étaient pour les infections du 1<sup>er</sup> trimestre, 67 % de formes infracliniques avec pyriméthamine/sulfadiazine *versus* 10 % avec la spiramycine seule. Au 2<sup>e</sup> trimestre, il y avait 77 % de formes infracliniques avec pyriméthamine/sulfadiazine *versus* 37 % avec la spiramycine seule. Le suivi de cohortes plus grandes a mis en évidence une relation entre la précocité du traitement *in utero* par pyriméthamine/sulfamide et la diminution du risque de séquelles, en particulier sévères [34, 35]. Kieffer [36] a rapporté qu'un traitement prénatal ou néonatal débuté plus de 8 semaines après la séroconversion est un facteur de risque d'une lésion rétinienne avant 2 ans (OR 2,54).

L'argument le plus fort en faveur de l'efficacité du traitement *in utero* en cas de diagnostic anténatal positif a été publié récemment [37]. Il s'agit d'une analyse de l'étude EMSCOT, portant sur 293 enfants issus de 14 centres européens, notamment français, tous ayant une toxoplasmosse congénitale. La proportion d'enfants ayant des anomalies cérébrales ou neurologiques ou qui sont décédés était significativement diminuée en cas de traitement anténatal, en ajustant pour le moment supposé de la séroconversion maternelle (odds ratio ajusté 0,24 ; IC 95 % 0,07-0,71).

Ces résultats ne sont pas sans appel. Deux études multicentriques ont apporté des arguments qui ne sont pas en faveur de l'efficacité du traitement *in utero* [38, 39]. Ces études portent sur l'incidence des chorioretinites, avec un recul moyen de 5 ans et de 8 ans, respectivement. Or, l'incidence observée en France, malgré un dépistage anténatal mensuel et un traitement *in utero* des fœtus infectés, n'est pas plus faible que dans des pays européens qui font un dépistage anténatal sans contrôle mensuel, ni ceux qui pratiquent un dépistage purement postnatal, donc sans possibilité de traitement *in utero*. D'autre part, la grande méta-analyse du groupe SYROCOT [40] n'a trouvé aucune différence de signes cliniques à un an chez les enfants infectés, selon qu'il y ait eu ou non un traitement anténatal (l'odds ratio ajusté comparant les cas traités *versus* non traités = 1,11, IC 95 % 0,61-2,02). Cette étude a toutefois elle aussi des limites, car le suivi postnatal est court et le nombre de femmes non traitées est faible.

## 6.b. Le traitement prophylactique est-il efficace pour réduire le risque de transmission materno-fœtale ?

Aucun essai clinique randomisé n'a démontré l'efficacité, ni l'inefficacité de ces traitements pour la prévention de la transmission de l'infection à *T. gondii*. L'attitude thérapeutique en vigueur en France depuis 30 ans est fondée principalement sur l'étude princeps de Desmonts et Couvreur en 1974 [41], qui suggérait un effet protecteur du traitement prophylactique par spiramycine. Il s'agissait d'une étude observationnelle sans ajustement sur l'âge de la grossesse. Les auteurs eux-mêmes l'ont d'ailleurs reconnu dans leur discussion, et l'éditorial de Harry A. Feldman dans le même numéro du *New England Journal of Medicine* concluait déjà à l'époque que « le mieux qu'on puisse dire pour ce médicament (la spiramycine) à ce jour est qu'il nécessite d'être mieux étudié ».

En effet, on ne peut étudier l'effet thérapeutique sans tenir compte du moment de la séroconversion (Figure 1). Or, les études d'observation comportent des biais considérables, notamment parce que le fait de traiter, le type de traitement, et le délai de mise sous traitement sont dépendants du terme de la séroconversion. En effet, on constate que les femmes étaient plus souvent traitées en cas de séroconversions précoces et à faible risque de transmission qu'en cas de séroconversions tardives, les plus à risque de transmission.

La méta-analyse SYROCOT a étudié l'impact du traitement prophylactique sur la transmission mère-enfant [40]. Il s'agit d'une véritable étude collaborative sur 1 438 mères traitées où les données individuelles de 26 cohortes ont été réunies dans une même base de données, ce qui a permis d'étudier les effets du traitement en ajustant pour les facteurs de risque de transmission et de séquelles, notamment l'âge gestationnel de la séroconversion. L'analyse publiée n'a porté que sur les femmes traitées avant tout diagnostic anténatal, en excluant les femmes non traitées. Après ajustement, il y avait une diminution significative du risque de transmission lorsque le traitement prophylactique était débuté rapidement après la séroconversion. La transmission était plus faible lorsque le traitement était débuté dans les 3 semaines suivant la séroconversion, comparativement à un début plus de 8 semaines après la séroconversion.

La publication du *Lancet*, s'étant limitée aux femmes traitées, n'a donc pas pu répondre directement à la question de l'efficacité de la spiramycine pour prévenir la transmission. Dans une analyse préliminaire de SYROCOT, les résultats ne montraient aucun effet protecteur de la prophylaxie des séroconversions, et même curieusement un taux de transmission ajusté sur le terme plus élevé en cas de prophylaxie

(Thiébaud, communication orale). Plusieurs autres grandes études de cohorte [42, 43, 34] n'ont montré aucune différence significative de transmission selon que la mère ait reçu ou non un traitement prophylactique.

Ainsi, aucune étude de cohorte n'a permis de montrer une efficacité des traitements pour prévenir la toxoplasmose congénitale. Tous les auteurs soulignent le fait que les données existantes, sans groupe comparatif valable, posent un problème méthodologique insurmontable à cause des biais inhérents à la prise en charge des patientes et concluent à la nécessité d'un essai thérapeutique randomisé.

### **6.c. Le concept même de prévention de la transmission materno-fœtale est-il prometteur ?**

L'absence de preuve de l'efficacité ne signifie pas que la prophylaxie est inutile, car il n'y a pas non plus de preuve d'une absence d'efficacité. Il est possible que le traitement antiparasitaire soit inefficace pour deux types de raisons :

- l'antiparasitaire choisi est trop peu actif, la spiramycine ayant un effet antiparasitaire modeste (44) ;
- le traitement prophylactique intervient trop tard alors que le parasite est déjà passé dans la circulation fœtale.

Pour répondre au premier argument, il est possible de tester un traitement antiparasitaire plus actif, comme nous le détaillerons ci-dessous.

La possibilité d'interrompre la transmission mère-enfant repose sur des arguments expérimentaux, cliniques et épidémiologiques :

- la physiopathologie de la transmission mère-enfant, bien démontrée dans les modèles expérimentaux animaux [45], fait intervenir l'infection du trophoblaste par des tachyzoïtes, suivie d'un passage à travers la barrière placentaire. Le délai entre la primo-infection de la mère et l'infection fœtale semble variable ;
- certains arguments cliniques suggèrent que ce passage pourrait être plus ou moins retardé, notamment l'existence de placentas infectés sans infection fœtale et des cas de toxoplasmose congénitale alors que la recherche de parasite dans le liquide amniotique était négative ;
- les données de l'étude SYROCOT apportent un élément en faveur de cette hypothèse, car la seule différence statistiquement significative est une transmission plus faible en cas de traitement débuté rapidement après la séroconversion maternelle.

#### 6.d. Choix d'un traitement préventif de la transmission mère-enfant de *T. gondii*

Plusieurs molécules actives sur *T. gondii* sont utilisables, d'autres (atovaquone, azithromycine, roxithromycine, clarithromycine) n'étant pas envisagées faute de données sur leur tolérance chez la femme enceinte et le fœtus [44].

La spiramycine est bien tolérée, mais a une activité parasitostatique très progressive en fonction de la concentration.

La pyriméthamine est très efficace (parasiticide) sur le tachyzoïte, sans action sur les kystes. Sa toxicité est liée à son activité sur le métabolisme de l'acide folique chez l'humain, pouvant entraîner une thrombopénie, une anémie macrocytaire, une neutropénie voire une agranulocytose. La prévention de ces désordres hématologiques est assurée par l'administration concomitante d'acide folinique et la surveillance de la numération globulaire.

Le triméthoprime est efficace et sans toxicité hématologique importante, mais son activité est 10 à 100 fois inférieure à celle de la pyriméthamine.

Les sulfamides (sulfadiazine, sulfaméthoxazole et sulfadoxine) sont parasitostatiques, et ne sont pas utilisés en monothérapie. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'allergie aux sulfamides ou de déficit en G6PD.

Parmi les différentes associations d'antiparasitaires, seules les associations entre un inhibiteur de la DHFR (essentiellement la pyriméthamine) et un sulfamide ont fait la preuve d'une grande efficacité sur *T. gondii*. Cette efficacité est liée au fait que les deux médicaments agissent en cascade sur la voie de synthèse des folates, produisant un effet synergique remarquable et permettant ainsi de potentialiser l'effet parasiticide. Cet effet synergique permet également d'utiliser un plus faible dosage de pyriméthamine et donc de limiter les risques hémato-toxiques.

Trois associations sont disponibles : pyriméthamine-sulfadiazine (Malocide® + Adiazine®), pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®) et triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole, Bactrim®).

L'association pyriméthamine-sulfadiazine est celle pour laquelle le plus grand nombre d'informations est disponible, que ce soit *in vitro*, *in vivo* et chez l'homme (en particulier pour le traitement de la toxoplasmose chez les immunodéprimés). Toutes ces études concordent sur la très remarquable efficacité de cette association et la rapidité de l'activité antiparasitaire dans les différents organes, notamment le cerveau. Cette association est actuellement la plus utilisée en



thérapeutique fœtale lorsque le diagnostic prénatal est positif [46]. Dans un modèle animal chez le singe, la combinaison pyriméthamine/sulfamide était très largement plus efficace sur la transmission materno-fœtale que la spiramycine [47].

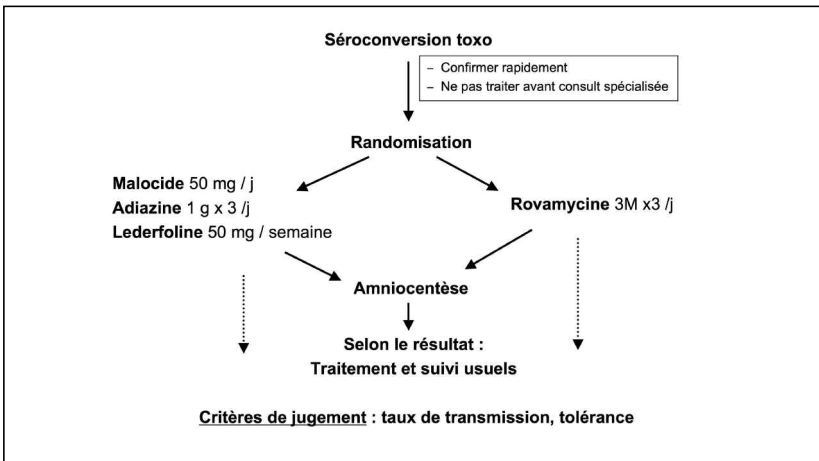
L'association pyriméthamine-sulfadoxine est une alternative possible, mais les données sont bien plus limitées. De plus, le sulfamide retard, qui a l'intérêt de réduire le nombre de prises, est un inconvénient en cas d'effets secondaires dus au sulfamide.

L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole pourrait être proposée en raison de sa bonne tolérance, y compris chez la femme enceinte, mais elle est moins efficace expérimentalement et cliniquement.

## 7. L'ESSAI THÉRAPEUTIQUE TOXOGEST

Selon les vœux de la HAS [48], un essai clinique multicentrique randomisé est en cours, l'étude TOXOGEST (PHRC national) [49]. Cet essai compare l'efficacité de deux traitements prénatals, la spiramycine (Rovamycine) et l'association pyriméthamine-sulfadiazine (Malocide/Adiazine) sur la réduction de transmission materno-fœtale de *T. gondii* (Figure 4). L'étude est sans issue et ne comporte pas de groupe placebo pour des raisons d'acceptabilité. Les objectifs secondaires sont de

Figure 4 - Schéma général de l'étude TOXOGEST



déterminer la fréquence et la sévérité des effets indésirables et d'étudier l'effet, la précocité de mise en route du traitement anténatal sur le risque de transmission.

Les critères d'inclusion sont :

- séroconversion de toxoplasmose authentifiée alors qu'elle était séronégative en début de grossesse,
- absence de traitement anti-toxoplasmique de plus d'une semaine,
- âge  $\geq 18$  ans,
- consentement éclairé.

L'inclusion est possible dans la plupart des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal de France métropolitaine. Conformément aux recommandations de la HAS, il n'y a pas lieu de débiter un traitement avant d'adresser la patiente à un centre référent.

Le traitement est débuté le plus vite possible après le diagnostic de séroconversion, dès la randomisation. Le suivi échographique est fait selon les recommandations habituelles, ainsi que le contrôle de numération-formule globulaire bi-hebdomadaire en cas de traitement par pyriméthamine-sulfadiazine.

Une amniocentèse est proposée selon les pratiques usuelles, et la conduite à tenir après l'amniocentèse n'est pas modifiée par l'étude. En cas de résultat négatif de l'amniocentèse, le traitement peut être arrêté à condition que l'amniocentèse ait eu lieu plus de 4 semaines après la séroconversion, et que la durée de traitement ait été d'au moins 4 semaines. Cette stratégie a été déterminée en vue de réduire le risque de survenue d'effets secondaires, notamment dans le groupe de femmes traitées par pyriméthamine-sulfadiazine. En cas de diagnostic d'infection fœtale, le traitement (généralement pyriméthamine-sulfamide) sera décidé par le médecin avec la patiente. En l'absence d'amniocentèse, le traitement de l'étude est poursuivi pendant 8 semaines.

L'enfant est suivi et il est déterminé s'il est infecté ou non. En cas de toxoplasmose congénitale, le traitement aura lieu selon les habitudes de chaque équipe médicale ou dans le cadre du protocole Toscane, indépendamment du présent protocole.

Au plan méthodologique, un total de 330 femmes enceintes seront incluses pour tenter de démontrer un bénéfice cliniquement pertinent, l'hypothèse étant une réduction du taux de transmission de 40 % dans le groupe de référence à 25 % dans le groupe efficace (avec un risque alpha de 5 % et une puissance statistique de 80 %). Si l'étude ne montre pas de différence entre les deux schémas thérapeutiques, on évoquera en premier lieu une absence d'efficacité des deux traitements sur la transmission mère-enfant, car au vu des études *in vivo* et *in vitro*, l'efficacité de la pyriméthamine-sulfadiazine sur le parasite est très

supérieure à celle de la spiramycine. On ne pourra toutefois pas exclure définitivement qu'il ne s'agit pas d'une efficacité équivalente des deux traitements. Si la mise en route précoce d'un traitement était associée à une diminution du taux de transmission, il s'agirait d'un argument indirect en faveur de son efficacité. En revanche, en cas de supériorité de la pyriméthamine-sulfadiazine, on disposera d'un argument concluant pour le choix d'un traitement efficace sur la transmission materno-foetale et la prévention de la toxoplasmose congénitale, nous incitant à modifier nos pratiques.

## 8. CONDUITE À TENIR PRATIQUE EN 2011

### *Recommandations de la HAS (Tableau 2)*

Les premières recommandations officielles françaises sont celles de la HAS en 2009 [48]. Le dépistage systématique, qui avait été contesté, est maintenu pour 5 ans, dans l'attente des résultats d'un essai randomisé.

La HAS met l'accent sur la prévention primaire et insiste sur l'importance de l'information à fournir aux femmes enceintes aux différents temps de la séquence de dépistage.

*Tableau 2 - Recommandations de la HAS 2009*

- Déterminer le statut immunitaire vis-à-vis de la toxoplasmose avant la grossesse (préconceptionnel) étant donné les difficultés d'interprétation possibles durant la grossesse.
- En l'absence de sérologie positive avant la grossesse, prescrire une sérologie de toxoplasmose dès le début de grossesse.
  - Expliquer aux femmes séronégatives enceintes (ou ayant un projet parental) les règles hygiéno-diététiques.
  - En cas de suspicion de séroconversion :
    - 1) ne pas prescrire de traitement sans avis d'experts,
    - 2) faire contrôler les sérums dans un laboratoire expert (éviter une conclusion hâtive, notamment pour les IgM et IgG positifs en début de grossesse ou l'apparition d'IgM sans IgG en cours de grossesse),
    - 3) orienter rapidement la femme vers un centre expert. Cette équipe décidera avec la femme, après bilan et information complète, de prescrire un éventuel traitement.

Le rapport de la HAS souligne les progrès réalisés dans l'interprétation des sérologies et le diagnostic anténatal de la toxoplasmose, ainsi que dans l'évaluation pronostique.

À l'inverse, il souligne qu'on manque de preuve de l'efficacité et du rapport bénéfice/risque des médicaments largement prescrits pour la prévention, et même pour le traitement des toxoplasmoses congénitales.

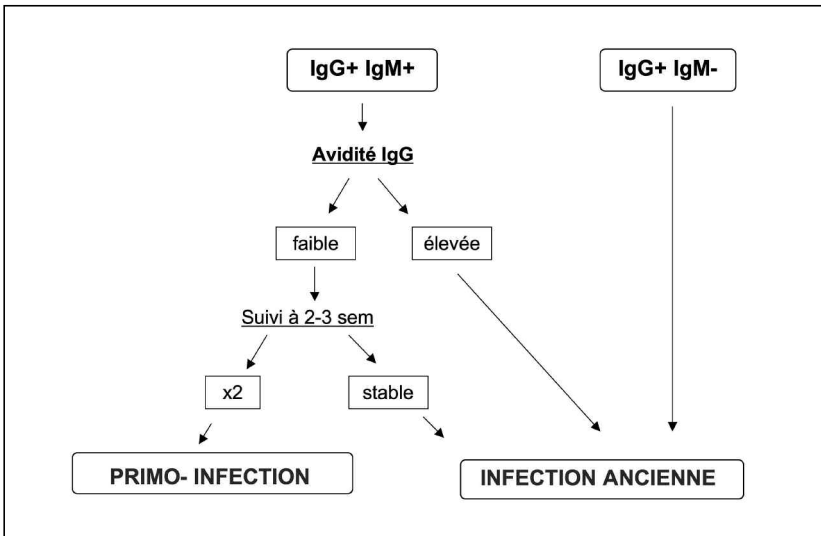
Ainsi, le message le plus fort du rapport est d'orienter toute femme ayant une séroconversion suspectée ou confirmée vers un centre clinique ayant une expertise reconnue dans la prise en charge de la toxoplasmose congénitale, le plus souvent un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

*Comment interpréter les résultats sérologiques ? (Figure 5)*

L'interprétation est le plus souvent aisée. Lorsqu'on dispose d'une sérologie positive antérieure à la grossesse (y compris lors d'une grossesse précédente), il est inutile de prescrire un nouvel examen. Lorsque la sérologie du premier trimestre est positive sans IgM, on peut conclure à une infection antérieure à la grossesse.

Lorsque les IgG et IgM sont négatifs, il faut donner des conseils hygiéno-diététiques et suivre la sérologie tous les mois. En cas de

Figure 5 - Interprétation d'une sérologie de toxoplasmose positive en début de grossesse



sérologie négative pendant toute la grossesse, il est inutile de faire une sérologie au cordon. En revanche, il faut contrôler la sérologie maternelle 1 mois après l'accouchement, car des séroconversions pré-partum sont à haut risque de transmission.

Lorsque la première sérologie montre la présence d'IgM, un contrôle avec test d'avidité et l'avis d'un laboratoire de parasitologie sont nécessaires pour dater l'infection. Si l'avidité est élevée, on peut conclure que l'infection est ancienne. Lorsque l'avidité est faible, une infection récente n'est pas exclue, mais il est utile de contrôler le taux des anticorps 3 semaines plus tard. Si le taux augmente de façon significative (titre d'anticorps en UI doublé ou plus avec la même technique en parallèle dans le même laboratoire), le biologiste peut conclure à une infection datant de moins de 2 à 3 mois. Lorsque le taux est stable, l'infection est plus ancienne.

En cas d'apparition d'IgM lors de la surveillance chez une femme séronégative, la mise en évidence d'IgG spécifiques de la toxoplasmose est nécessaire pour confirmer la séroconversion. La présence isolée d'IgM peut être non spécifique, par réactions croisées. Les laboratoires spécialisés disposent de techniques qui permettent de conclure sans délai excessif, mais il est parfois nécessaire de faire plusieurs contrôles [50].

#### *Information des patientes*

L'annonce du diagnostic de séroconversion doit être faite avec tact, car elle entraîne le plus souvent une angoisse pour l'enfant et un sentiment de culpabilité (« je n'ai pas fait ce qu'il fallait pour éviter d'être contaminée »). Il ne s'agit pas de nier les risques, mais le simple fait de les mettre en perspective est important, tant ils sont surestimés dans le public, et malheureusement par beaucoup de médecins. On peut conseiller en complément de consulter le site mis à disposition du public par l'équipe lyonnaise ([www.spiral.univ-lyon1.fr/Files\\_m/M3215/WEB/toxo.htm](http://www.spiral.univ-lyon1.fr/Files_m/M3215/WEB/toxo.htm)). L'orientation vers un centre référent doit être rapide.

#### *Diagnostic anténatal : conduite pratique*

L'amniocentèse est proposée (avec consentement de la patiente) avec un délai de 4 semaines après la séroconversion et jamais avant 18 SA. Les performances du diagnostic de l'infection par la PCR sur le liquide amniotique sont excellentes aujourd'hui (voir ci-dessus).

Dans tous les cas, qu'il y ait un résultat d'amniocentèse positif ou négatif ou pas d'amniocentèse, l'échographie doit être mensuelle, réalisée par un référent, afin de détecter d'éventuels signes cérébraux (dilatation ventriculaire, calcifications) ou de fœtopathie (ascite, hépatomégalie, placentomégalie).

*Que faire en cas de séroconversion périconceptionnelle ?*

Lorsque l'immunité est antérieure à la grossesse, il n'y a pas lieu d'envisager un diagnostic anténatal ou un traitement, car les cas de transmission par réactivation ou réinfection sont exceptionnels et généralement peu graves [51].

Lorsque la première sérologie est positive en IgG et IgM, la datation permet souvent de clarifier la situation, surtout si une première prise de sang a eu lieu tôt dans la grossesse. Même si la séroconversion a eu lieu peu de temps avant la grossesse, on peut se rassurer car la parasitémie ne persiste pas au-delà de l'apparition des anticorps. On ne doit donc pas la considérer comme une séroconversion périconceptionnelle.

En revanche, du fait de la marge d'imprécision de la datation sérologique, une situation fréquente est la première sérologie positive en IgG et IgM, pour laquelle l'analyse de l'avidité et l'évolution du titre sont en faveur d'une infection récente, compatibles avec une séroconversion de début de grossesse. Dans ce cas, le risque de toxoplasmose congénitale est faible, de l'ordre de 1-2 % [52]. Certains spécialistes considèrent que les cas de contamination donnent lieu à des formes graves responsables de lésions aisément repérables ou à des fausses couches (« loi du tout ou rien »), et préconisent un simple suivi échographique. D'autres considèrent que le diagnostic par amniocentèse permet de mieux organiser la prise en charge. Il s'agit d'une situation limite où l'information et le choix parental sont déterminants.

*Comment prendre en charge une séroconversion au 3<sup>e</sup> trimestre ?*

Le risque de transmission est très élevé, mais le risque de séquelles graves est proportionnellement plus faible. Dans l'attente des résultats de l'essai TOXOGEST, il n'y a pas de données suffisantes pour trancher entre plusieurs attitudes possibles :

- diagnostic anténatal et traitement en fonction du résultat,
- traitement par pyriméthamine-sulfamide sans faire de diagnostic anténatal,
- simple expectative en attendant la naissance.

Au vu de l'amélioration de la sensibilité de la PCR, on peut envisager de prendre en charge les séroconversions du 3<sup>e</sup> trimestre de façon équivalente à celles du 2<sup>e</sup> trimestre, avec un traitement prophylactique (qui reste à valider), un diagnostic anténatal, puis un traitement *in utero* en cas d'infection.

*Que faire si le résultat de l'amniocentèse est positif ?*

En cas d'infection fœtale, le pronostic est évalué en tenant compte de plusieurs éléments, principalement l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle et l'apparition de signes échographiques. Lorsque le pronostic est très péjoratif, une interruption médicale de grossesse est envisageable. Dans les cas où la grossesse est poursuivie, un traitement associant la pyriméthamine avec un sulfamide (sulfadiazine ou sulfadoxine) est proposé jusqu'à la naissance, puis en postnatal.

*Que faire si le résultat de l'amniocentèse est négatif ?*

Lorsque le diagnostic est négatif, la surveillance échographique est poursuivie jusqu'à la naissance, car il existe quelques cas de toxoplasmose congénitale après une amniocentèse négative. Toutefois, on peut remettre en cause l'intérêt de poursuivre le traitement prophylactique antiparasitaire jusqu'à l'accouchement, lorsque le diagnostic anténatal négatif a été fait dans des conditions optimales.

La raison pour laquelle la prophylaxie est poursuivie aujourd'hui malgré une amniocentèse négative est le risque de résultat faussement négatif. Or, un délai d'un mois paraît largement suffisant pour que la parasitémie maternelle soit devenue négative, et devrait (sans que cela soit démontré) suffire pour supprimer la présence du parasite dans le placenta. En pratique, la valeur prédictive négative d'un résultat de PCR négatif suite à l'amniocentèse est supérieure à 98 % avec les techniques actuelles [11], comme nous l'avons précisé ci-dessus.

## 9. SUIVI DE L'ENFANT ATTEINT DE TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

En cas de toxoplasmose congénitale, l'enfant doit être suivi de façon prolongée en raison du risque de développer des lésions rétiniennes. L'étude TOSCANE recrute des enfants atteints de formes non sévères de toxoplasmose congénitale, dans le but de comparer l'efficacité à 2 ans d'un traitement de 3 mois *versus* 12 mois [53].

## CONCLUSION

Le dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte est simple dans l'ensemble, mais de nombreuses erreurs sont encore commises : répétition inutile des sérologies positives, mise en route d'un traitement sur la simple présence d'IgM, discours alarmiste aux parents, amniocentèses inutiles. De grands progrès ont tout de même été faits, en premier lieu une meilleure définition des indications de l'interruption médicale de grossesse, qui est devenue exceptionnelle pour cette pathologie.

Il y a un débat international sur la politique de santé publique à mener pour prévenir la toxoplasmose congénitale. Plusieurs pays ont renoncé à tout programme de dépistage anténatal, et en France, la HAS n'a accepté de maintenir le programme de dépistage qu'à condition de réaliser un essai thérapeutique pour déterminer l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques anténatales. Pourtant, des experts aux États-Unis et en Amérique du Sud continuent à voir des enfants gravement handicapés par des toxoplasmoses congénitales alors que cette situation est devenue exceptionnelle en France [54]. L'élément crucial est la possibilité de diminuer l'incidence et la gravité de la maladie par des traitements antiparasitaires.

Le moment est donc venu de déterminer quelles mesures de prévention de la toxoplasmose congénitale sont efficaces, avec un enjeu prioritaire qui est la prévention de la transmission de la mère à l'enfant. La France porte la responsabilité d'engager une telle étude, car elle réalise un dépistage systématique et dispose des structures, laboratoires de référence et centres de diagnostic prénatal, qui permettent une prise en charge cohérente et son évaluation. La réalisation d'un essai thérapeutique nécessite une diffusion large de l'information, des échanges et un travail en réseau concernant les centres référents, les laboratoires de dépistage et les praticiens (gynécologues, obstétriciens, généralistes, sages-femmes) qui sont en première ligne lors du dépistage d'une séroconversion de toxoplasmose.



## Bibliographie

- [1] Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox WL. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988;318(5):271-5.
- [2] Berrébi A, Kobuch WE, Bessières MH, Bloom MC, Rolland M, Sarramon MF, Roques C, Fournié A. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet* 1994;344(8914):36-9.
- [3] Office fédéral de la santé publique de la Confédération helvétique (<http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/05571/index.html?lang=fr>).
- [4] Villena I, Ancelle T, Delmas C *et al.* Toxosurv network and national reference centre for toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveill* 2010 Jun 24;15(25).
- [5] Agence de la Biomédecine. ([http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/diag-prenat/01diag\\_prenat/figures/TDPN13.gif](http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/diag-prenat/01diag_prenat/figures/TDPN13.gif)).
- [6] Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, Bourgeot P, Dardé ML, Dei-Cas E, Houfflin-Debarge V. Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. *Prenat Diagn* 2010 Sep;30(9):902-5.
- [7] Ajzenberg D, Cogné N, Paris L, Bessières MH, Thulliez P, Filisetti D, Pelloux H, Marty P, Dardé ML. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis* 2002;186(5):684-9.
- [8] Jamieson SE, de Roubaix LA, Cortina-Borja M, Tan HK, Mui EJ, Cordell HJ *et al.* Genetic and epigenetic factors at COL2A1 and ABCA4 influence clinical outcome in congenital toxoplasmosis. *PLoS One* 2008 Jun 4;3(6):e2285.
- [9] Maubon D, Ajzenberg D, Brenier-Pinchart MP, Dardé ML, Pelloux H. What are the respective host and parasite contributions to toxoplasmosis? *Trends Parasitol* 2008;24(7):299-303.
- [10] Garweg JG, Scherrer J, Wallon M, Kodjikian L, Peyron F. Reactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy. *BJOG* 2005 Feb;112(2):241-2.
- [11] Wallon M, Franck J, Thulliez P *et al.* Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010;115:727-33.
- [12] Filisetti D, Cocquerelle V, Pfaff A, Villard O, Candolfi E. Placental testing for *Toxoplasma gondii* is not useful to diagnose congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(7):665-7.
- [13] Robert-Gangneux F, Dupretz P, Yvenou C, Quinio D, Poulain P, Guiguen C, Gangneux JP. Clinical relevance of placenta examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(1):33-8.
- [14] Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M *et al.* Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. *J Clin Microbiol* 2001 Jun;39(6):2267-71.
- [15] Bessières MH, Berrébi A, Rolland M, Bloom MC, Roques C, Cassaing S, Courjault C, Séguéla JP. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of *in utero* treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94(1):37-45.
- [16] Berrébi A, Assouline C, Bessières MH *et al.* Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Dec;203(6):552.e1-6.
- [17] Peyron F, Garweg JG, Wallon M, Descloux E, Rolland M, Barth J. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Jul;30(7):597-600.
- [18] Binquet C, Wallon M, Metral P, Gadreau M, Quantin C, Peyron F. Séroconversion toxoplasmique chez la femme enceinte : les différentes attitudes françaises. *Presse Médicale* 2004;33(12) Part 1:775-779.
- [19] Khoshnood B, De Vigan C, Goffinet F, Leroy V. Prenatal screening and diagnosis of congenital toxoplasmosis: a review of safety issues and psychological consequences for women who undergo screening. *Prenat Diagn* 2007 May;27(5):395-403.

- [20] Dupouy-Camet J, Bougnoux ME, Lavareda de Souza S, Thulliez P, Dommergues M, Mandelbrot L, Ancelle T, Tourte-Schaefer C, Benarous R. Comparative value of polymerase chain reaction and conventional biological tests for the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Ann Biol Clin (Paris)* 1992; 50(5):315-9.
- [21] Costa JM, Ernault P, Gautier E, Bretagne S. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *Prenat Diagn* 2001;21(2):85-8.
- [22] Kaiser K, Van Loon A, Pelloux H, Ferrandiz J, Picot S, Wallace P, Peyron F. Multicenter proficiency study for detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid by nucleic acid amplification methods. *Clinica Chimica Acta* 2007;375:99-103.
- [23] Romand S, Wallon M *et al.* Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001;97(2):296-300.
- [24] Villena I, Bory JP *et al.* Congenital toxoplasmosis: necessity of clinical and ultrasound follow-up despite negative amniocentesis. *Prenatal Diagnosis* 2003;23(13):1098-1099.
- [25] Bastien P, Procop GW, Reischl U. Quantitative real-time PCR is not more sensitive than "conventional" PCR. *J Clin Microbiol* 2008;46(6):1897-900.
- [26] Kasper DC, Sadeghi K, Prusa AR *et al.* Quantitative real-time polymerase chain reaction for the accurate detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. In Press. Corrected Proof. Available online 6 November 2008.
- [27] Homan WL, Vercammen M, De Braekeleer J, Verschuere H. Identification of a 200- to 300-fold repetitive 529 bp DNA fragment in *Toxoplasma gondii*, and its use for diagnostic and quantitative PCR. *Int J Parasitol* 2000;30(1):69-75.
- [28] Malinger G, Werner H, Rodriguez Leonel JC, Rebolledo M, Duque M, Mizyrycki S, Lerman-Sagie T, Herrera M. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 2011 Jun 27;doi:10.1002/pd.2795.
- [29] Jacquemard F. Ultrasonographic signs of congenital toxoplasmosis. *Arch Pediatr* 2003 Feb;10(1):35-8.
- [30] Hohlfeld P, MacAleese J, Capella-Pavlovski M, Giovangrandi Y, Thulliez P, Forestier F, Daffos F. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991 Jul 1;1(4):241-4.
- [31] AFSSA Groupe de travail « *Toxoplasma gondii* ». Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, décembre 2005. (<http://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-toxoplasmose.pdf>).
- [32] Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chêne G, Wallon M; European Toxoprevention Study Group (EUROTOXO). Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 Feb;136(2):137-45.
- [33] Hohlfeld P, Daffos F *et al.* Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after *in utero* treatment. *J Pediatr* 1989;115(5 Pt 1):765-9.
- [34] Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, Jenum PA, Hedman K, Naessens A. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 1):410-5.
- [35] Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, Petersen E, Gilbert R; European multicenter study on congenital toxoplasmosis. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* 2005 Dec;94(12):1721-31.
- [36] Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(1):27-32.
- [37] Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M *et al.* European multicenter study on congenital toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med* 2010 Oct 12;7(10).
- [38] Freeman K, Tan HK, Prusa A, Petersen E, Buffolano W, Malm G, Cortina-Borja M, Gilbert R; European multicenter study on congenital toxoplasmosis. Predictors of

retinchoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study. *Pediatrics* 2008 May;121(5):e1215-22.

[39] Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M, Buffolano W, Stanford MR, Petersen E; (EMSCOT). Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 2008 Aug 13;2(8):e277.

[40] SYROCOT (systematic review on congenital toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115-22.

[41] Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974;290(20):1110-6.

[42] Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001;30:1303-08.

[43] European multicentre study on congenital toxoplasmosis EMSCOT. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003;110:112-20.

[44] Derouin F. Anti-toxoplasmosis drugs. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2(10):1368-74.

[45] Abbasi M, Kowalewska-Grochowska K, Bahar MA, Kilani RT, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. Infection of placental trophoblasts by *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis* 2003; 188(4):608-16.

[46] Couvreur J, Thulliez P, Daffos F, Aufrant C, Bompard Y, Gesquiere A, Desmonts G. *In utero* treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimethamine-sulfadiazine. *Fetal Diagn Ther* 1993;8(1):45-50.

[47] Schoondermark-van de Ven EM, Melchers WJ, Galama JM, Meuwissen JH, Eskes TK. Prenatal diagnosis and treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infections: an experimental study in rhesus monkeys. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997 Aug;74(2): 183-8.

[48] Haute Autorité de santé (HAS). Recommandation en santé publique : surveillance sérologie toxoplasme et rubéole durant la grossesse. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_931379/surveillance-serologique-et-prevention-de-la-toxoplasme-et-de-la-rubeole-au-cours-de-la-grossesse](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_931379/surveillance-serologique-et-prevention-de-la-toxoplasme-et-de-la-rubeole-au-cours-de-la-grossesse).

[49] Mandelbrot L, Villena I, Thiébaud R, Chêne G, Derouin F, Brezin A, Kieffer F, Thulliez P. Actualités et controverses thérapeutiques dans la toxoplasme au cours de la grossesse. *Médecine Fœtale et Échographie en Gynécologie* Décembre 2008;76:45-53.

[50] Jost C, Touafek F, Fekkar A, Courtin R, Ribeiro M, Mazier D, Paris L. Utility of immunoblotting for the early diagnosis of toxoplasmosis seroconversion in pregnant women. *Clin Vaccine Immunol* 2011 Aug 31 Epub ahead of print.

[51] Robert-Gangneux F, Yera H, d'Hervé D, Guiguen C. Congenital toxoplasmosis after a preconceptional or periconceptional maternal infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(7):660-1.

[52] Wallon M, Gaucherand P, Al Kurdi M, Peyron F. *Toxoplasma* infections in early pregnancy: consequences and management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002 Sep; 31(5):478-84.

[53] Essai Toscane. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials\\_ClinicalTrials.php?lng=FR&data\\_id=77032&Nom%20d](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_ClinicalTrials.php?lng=FR&data_id=77032&Nom%20d)

[54] Peyron F, Wallon M. Geographic difference in outcomes of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Sep; 30(9):817.

